



Centro de Referencia de Micología



# Antifúngicos: generalidades y resistencia

Dr. Maximiliano Sortino



# DEFINICIÓN

## Agente antifúngico o antimicótico:

cualquier sustancia capaz de producir una **alteración tal de las estructuras de una célula fúngica** que consiga inhibir su desarrollo, alterando su viabilidad o capacidad de supervivencia, lo que **facilita el funcionamiento de los sistemas de defensa del hospedero**.

# CLASIFICACIÓN

## **Según estructura**

Polienos  
Azoles  
Alilaminas, etc

## **Según origen**

Producidos por organismos vivos  
Derivados de síntesis química

## **Según espectro de acción**

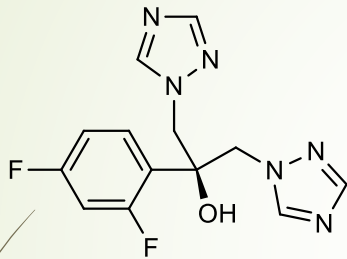
Amplio espectro  
Espectro restringido

## **Según sitio de acción**

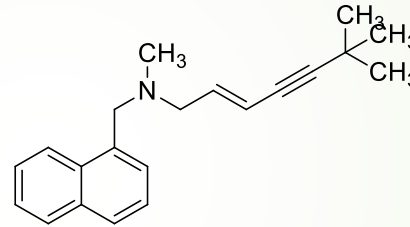
Membrana celular  
Pared fúngica  
ARN, etc

# Clasificación según su estructura

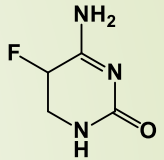
**Azoles**



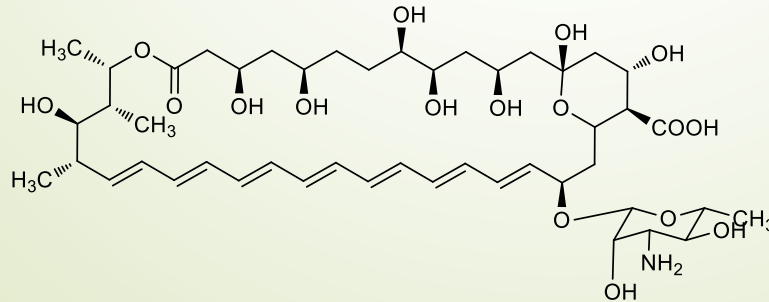
**Alilaminas**



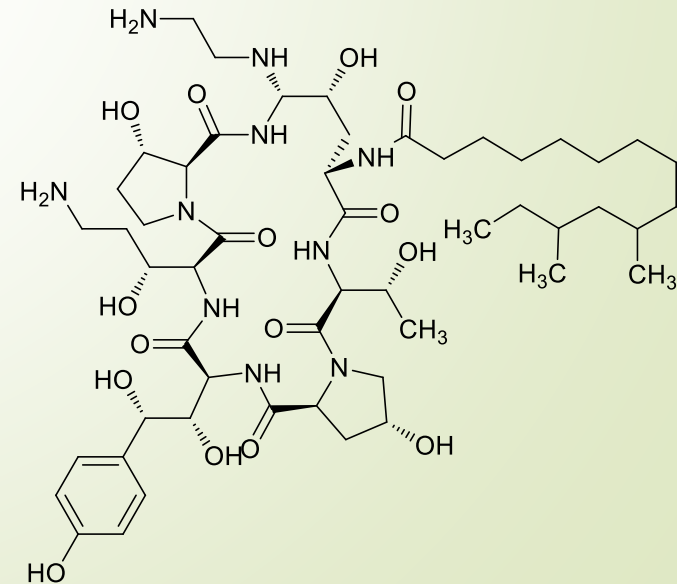
**Pirimidinas fluoradas**



**Polienos**

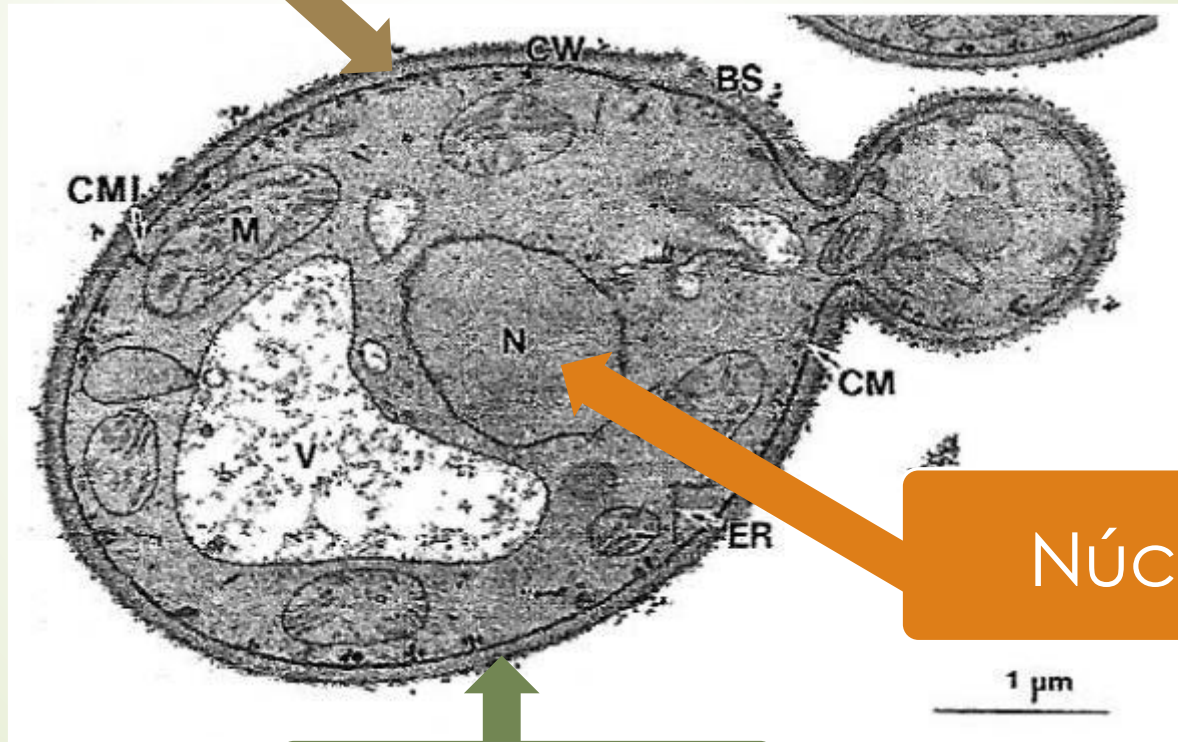


**Lipopéptidos**



# Clasificación según su sitio de acción

Membrana

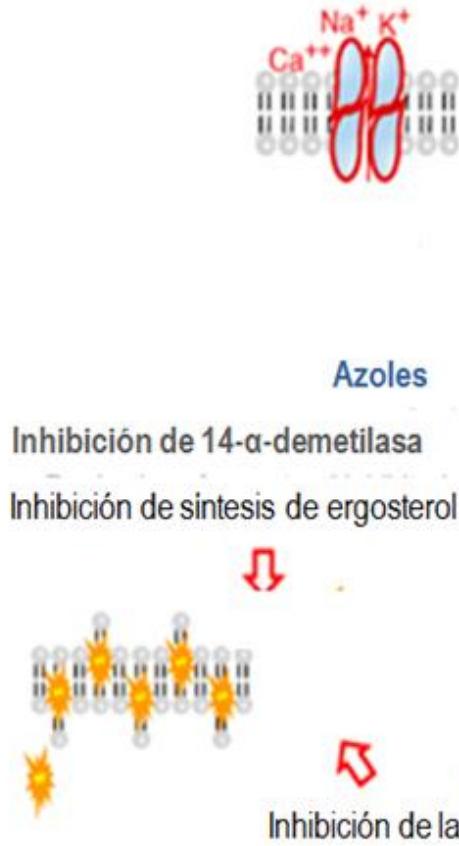


Núcleo

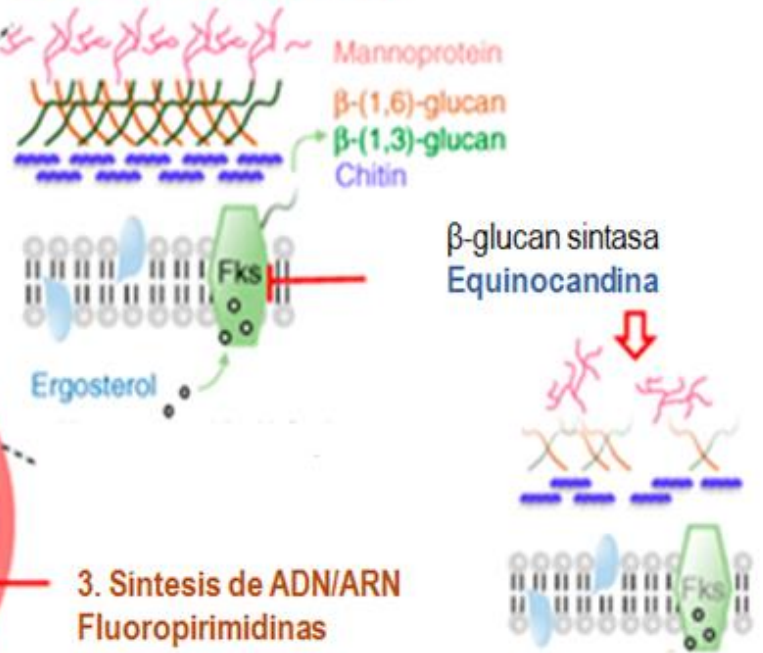
Pared

# Clasificación según su sitio de acción

## 1. Inhibición del ergosterol



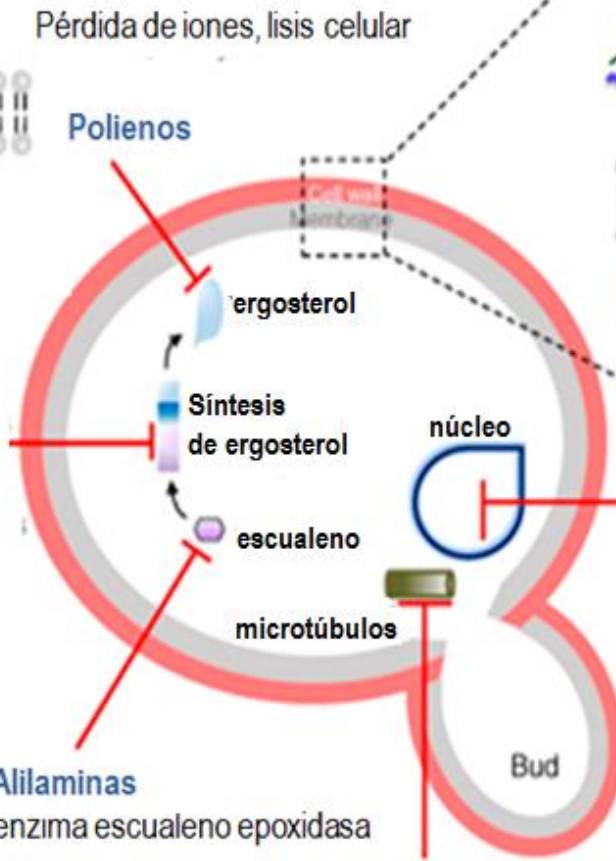
## 2. Síntesis de pared celular



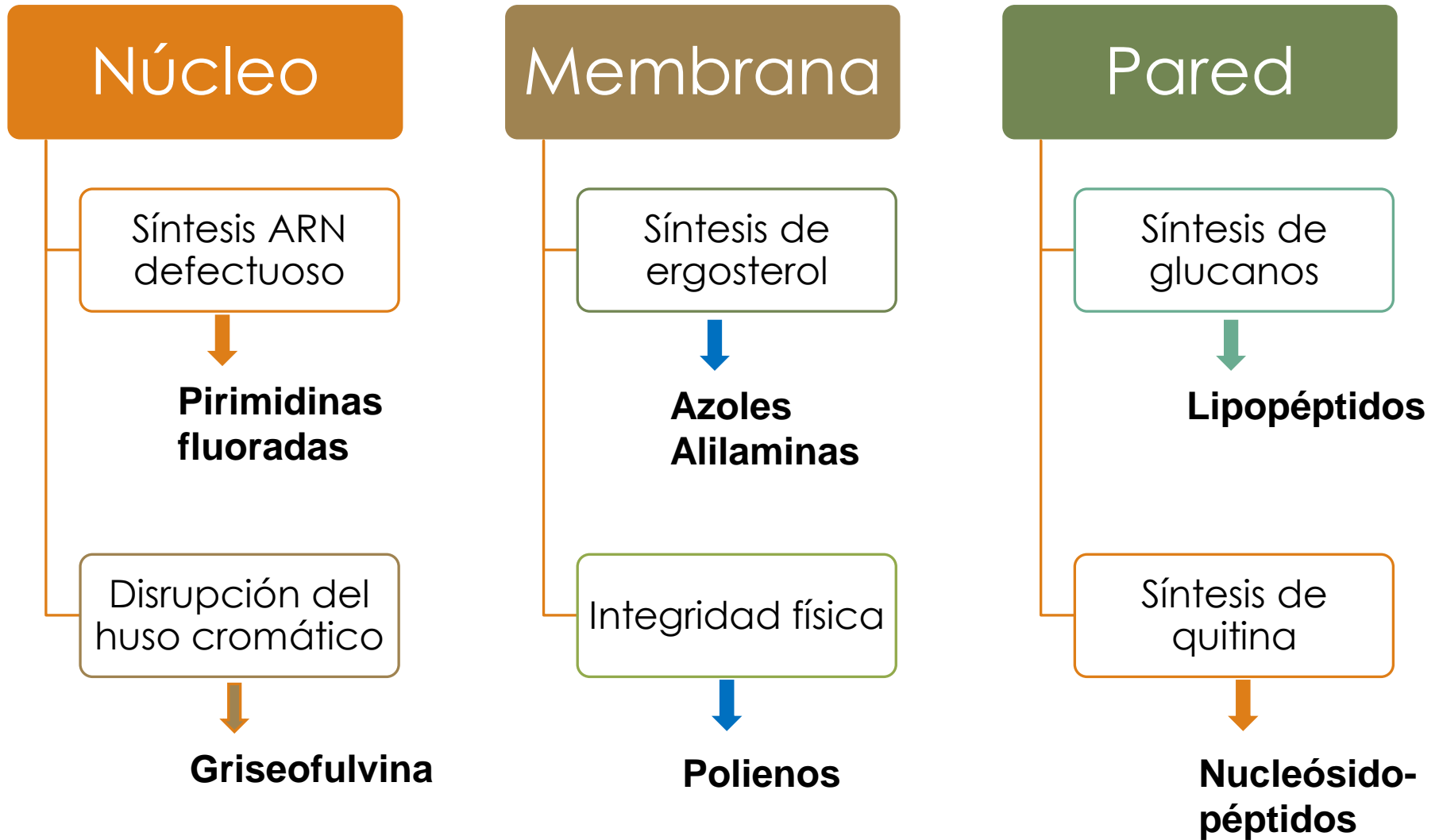
## 3. Síntesis de ADN/ARN



## 4. Inhibición de la mitosis



# Clasificación según su sitio de acción



# Clasificación según su sitio de acción

## Núcleo

Síntesis ARN defectuoso

**Pyrimidinas fluoradas**

Disrupción del huso cromático

**Griseofulvina**

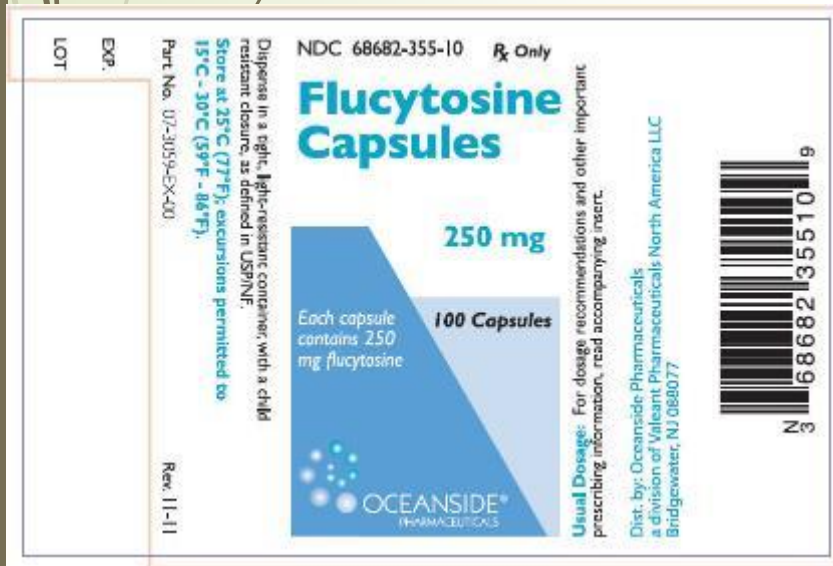


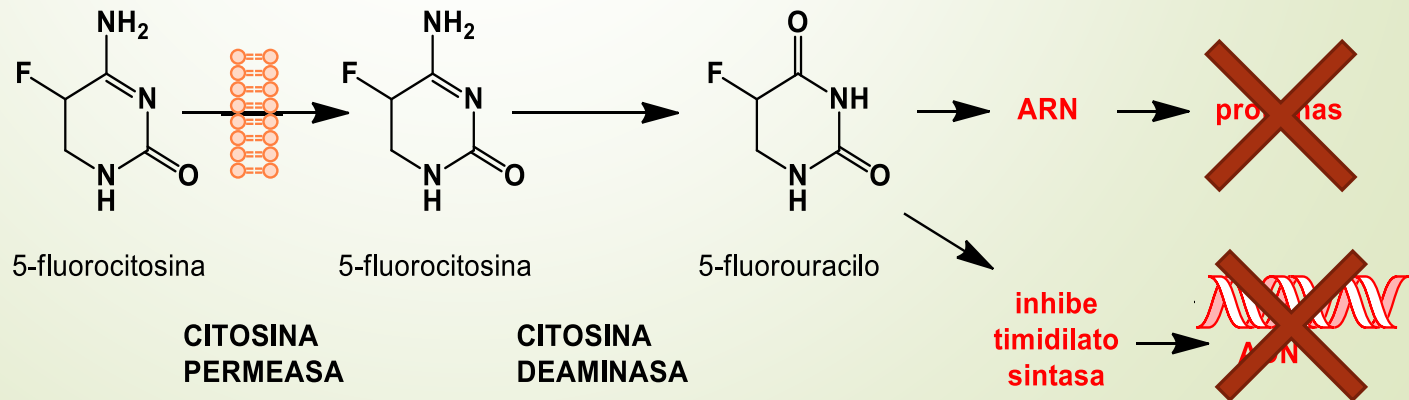
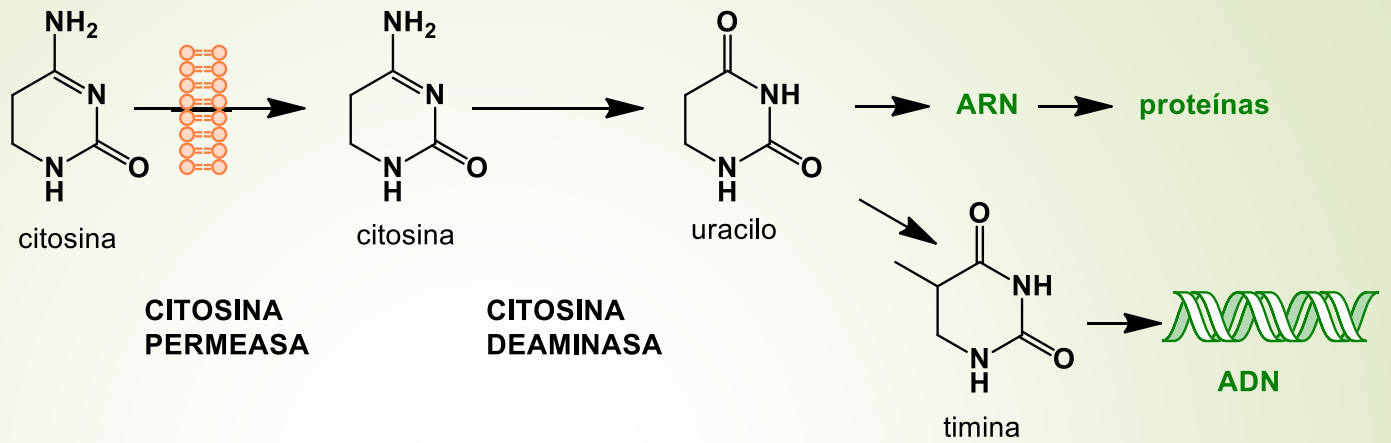
# 5-fluorocitosina

- Estructura: Pirimidina fluorada
- Origen: sintético

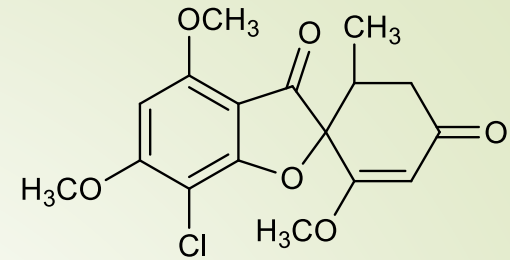


5-fluorocitosina

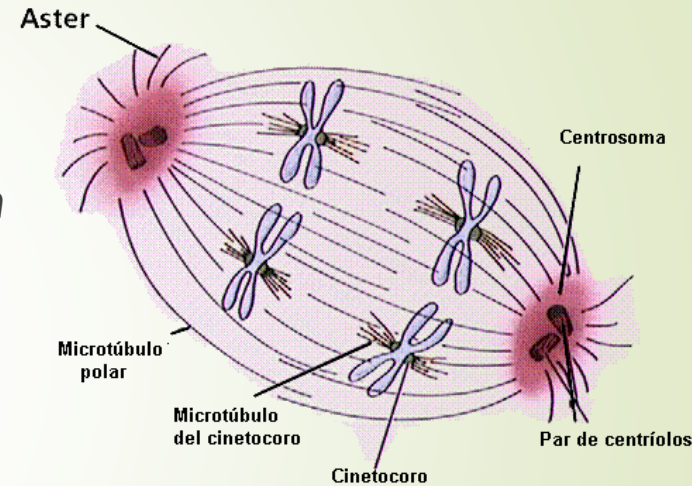




# Griseofulvina



- Estructura: benzofurano
- Origen: *Penicillium griseofulvum*
- Acción: inhibe la mitosis al destruir el huso mitótico durante la división celular



# Clasificación según su sitio de acción

## Membrana

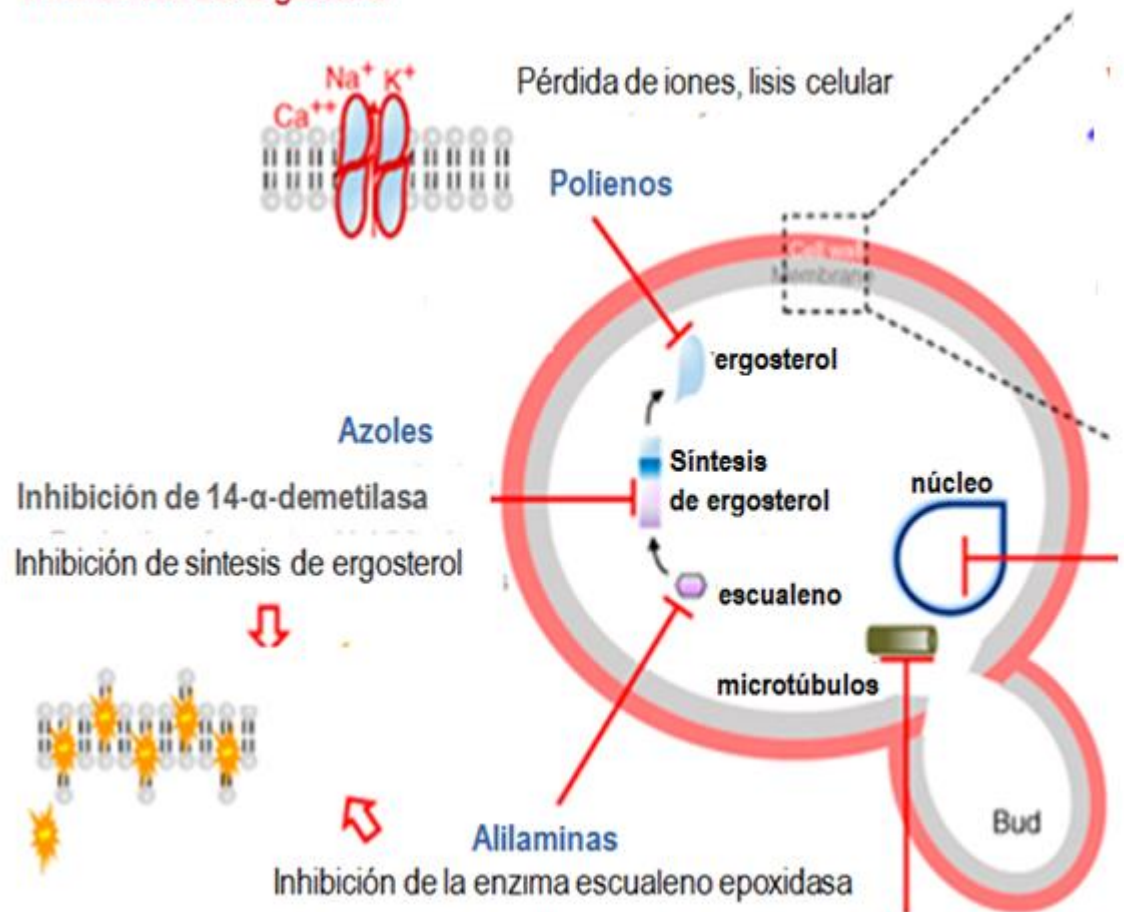
Síntesis de ergosterol

**Azoles**  
**Alilaminas**

Integridad física

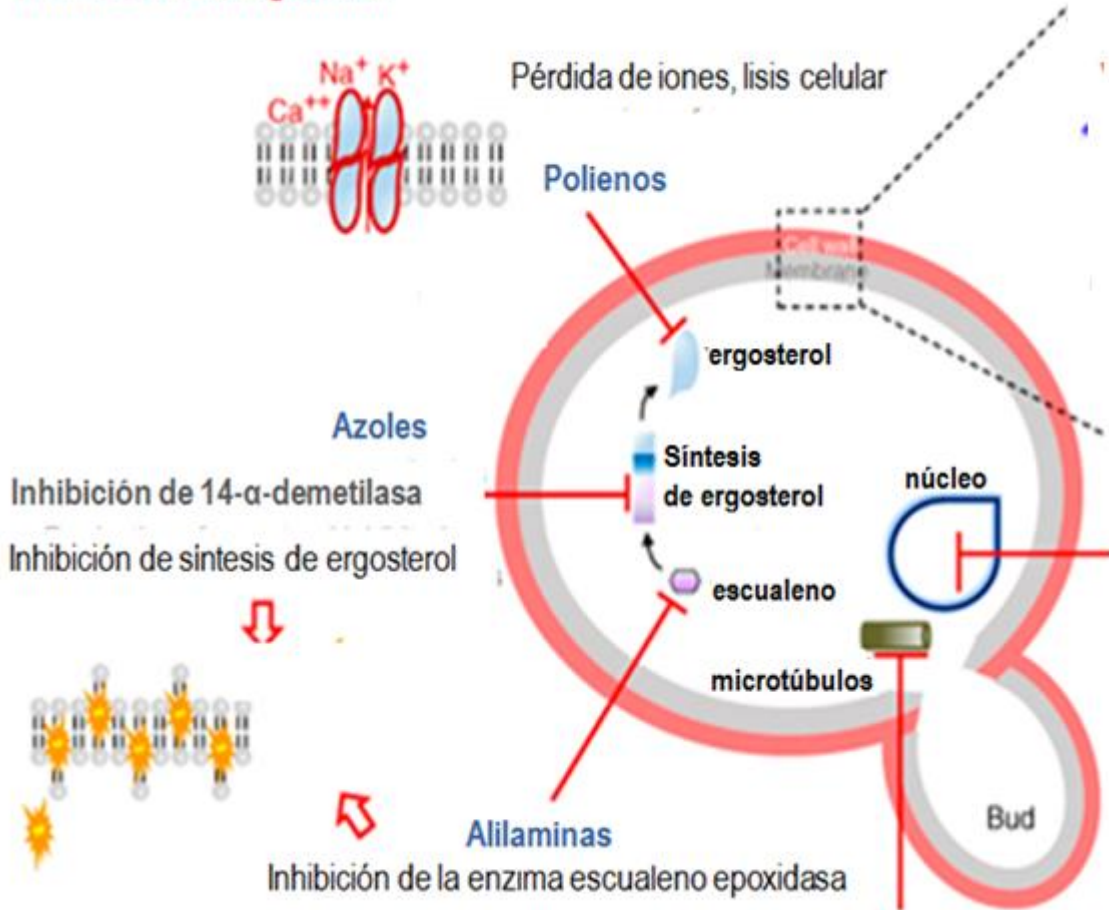
**Polienos**

### 1. Inhibición del ergosterol



# Antifúngicos que actúan sobre la membrana plasmática

## 1. Inhibición del ergosterol





Escualeno



Escualeno epoxidasa



**ALILAMINAS**

Epoxiescualeno



Lanosterol



14 $\alpha$ -esterol demetilasa



**AZOLES**

Zimosterol



Fecosterol



Episterol



24- metileno  
dihidrolanosterol  
demetilasa

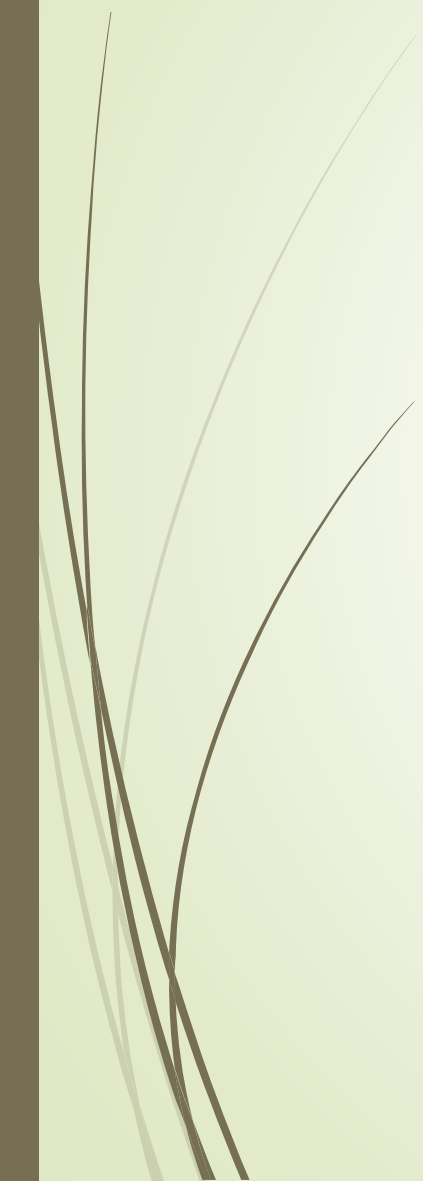


**VORICONAZOL**

Ergosta trienol

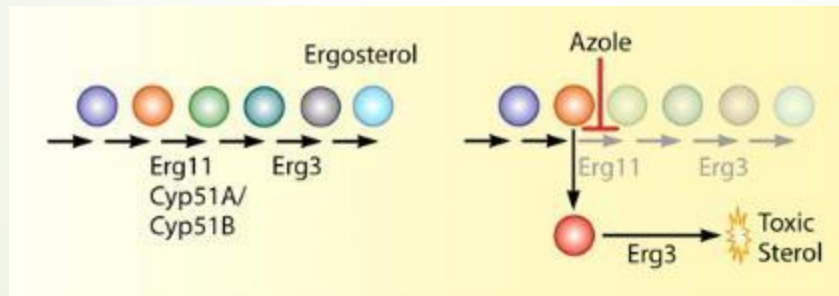


Ergosterol

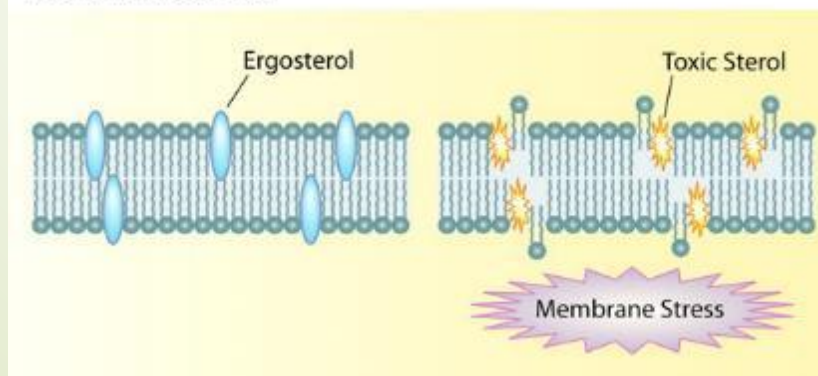


# Azoles

- Origen: sintético
- Acción: inhiben 14 $\alpha$  esteroil demetilasa
- Son fungistáticos
- Espectro de acción: amplio

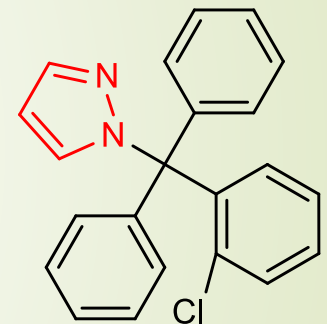


**Mechanism of Action**



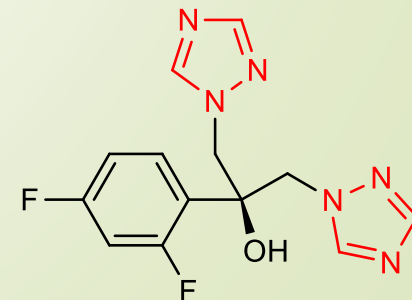
## Imidazoles

Clotrimazol



## Triazoles

Fluconazol



# Imidazoles

**Ketoconazol** oral, tópico

**Clotrimazol** tópico

**Econazol** tópico

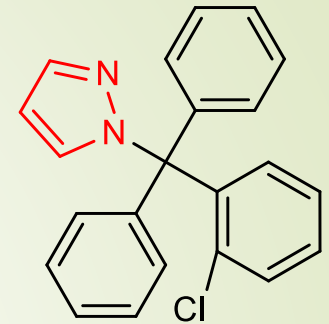
**Butoconazol**

**Isoconazol** tópico

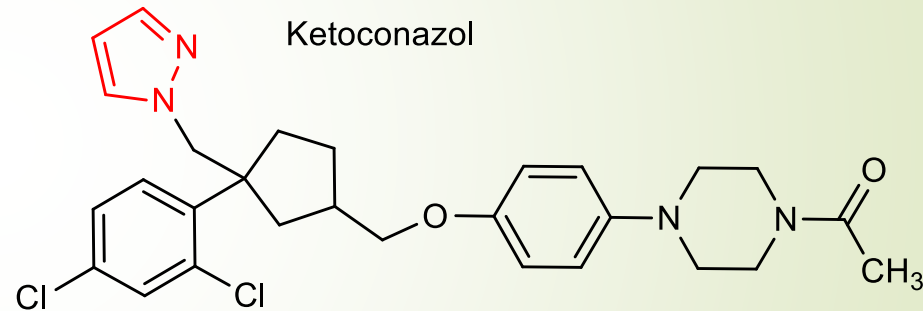
**Bifonazol** tópico

**Miconazol** tópico, i.v.

Clotrimazol



Ketoconazol

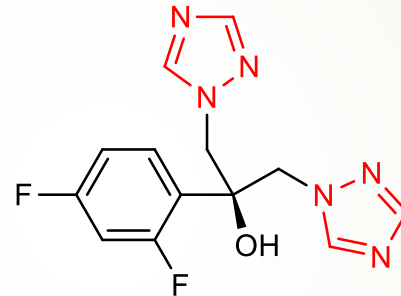




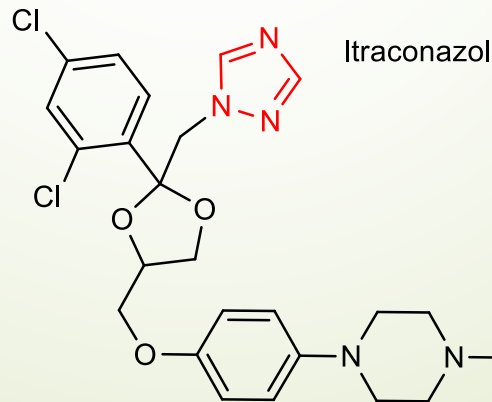
# Triazoles de primera generación



Fluconazol



- hidrosoluble
- administración oral y endovenosa
- penetra muy bien en fluidos corporales.

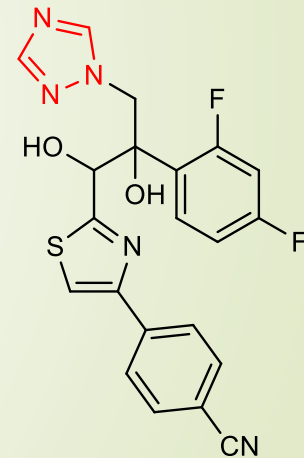
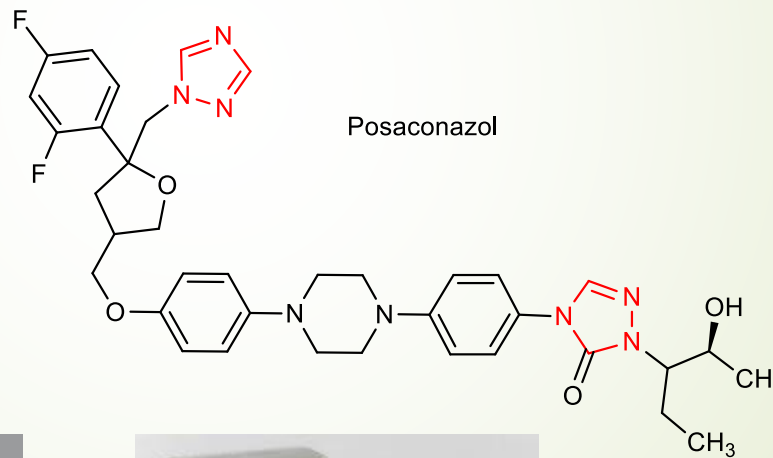
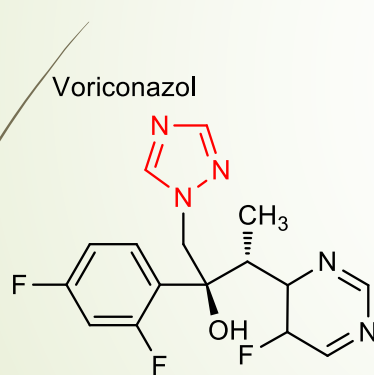


Itraconazol

- lipofílico
- se distribuye en tejido grasos
- penetración en fluidos acuosos limitada

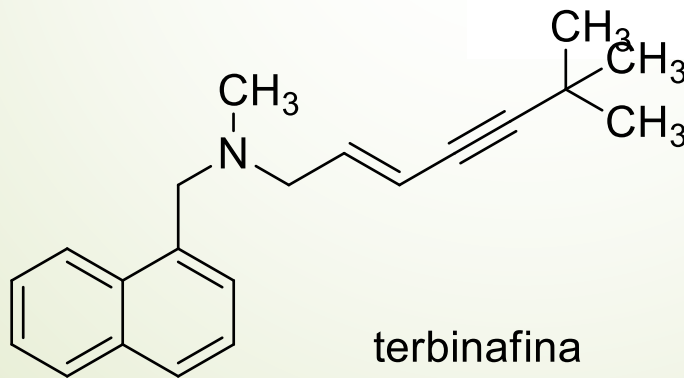
# Triazoles de segunda generación

- Mayor espectro de acción
- Actúa sobre especies resistentes al FCZ

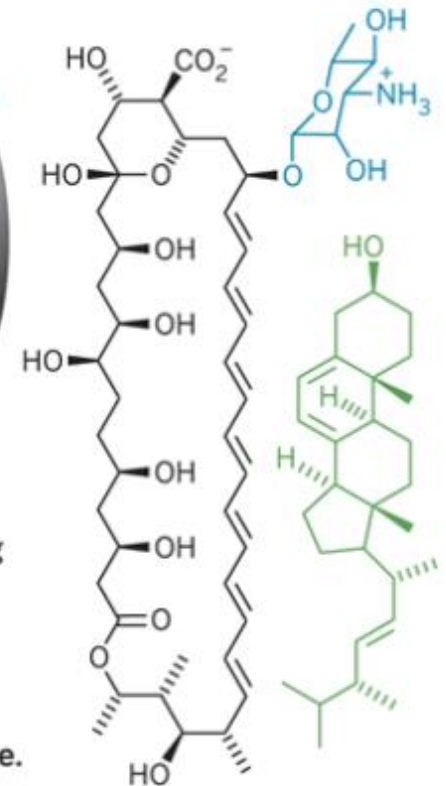
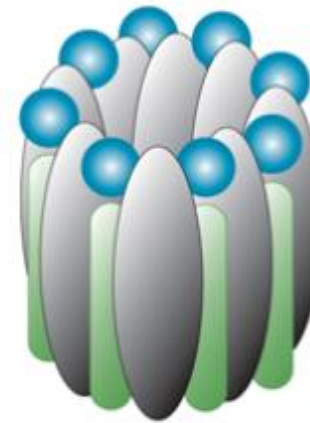
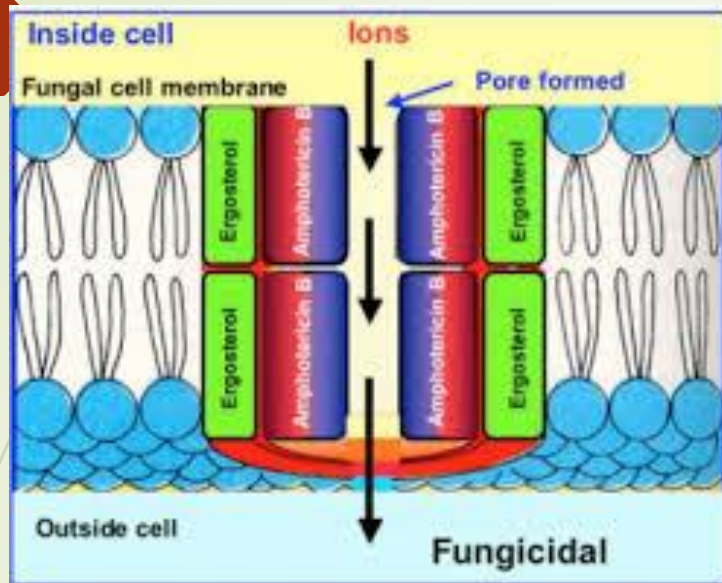


# Alilaminas

- Origen: sintético
- Acción: inhiben escualeno epoxidasa
- Espectro de acción: principalmente dermatofitos







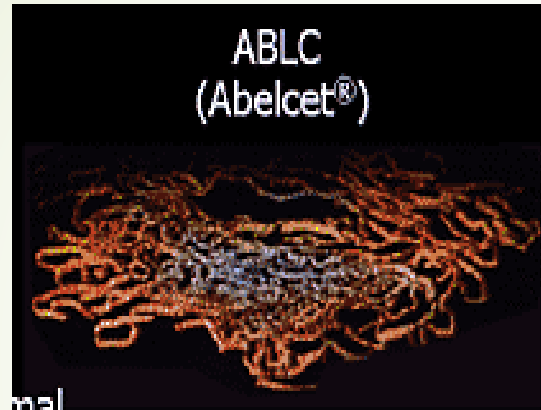
### DEATH RING

Computer modeling suggests a set of eight amphotericin B molecules forms an ion channel in a yeast cell membrane. A binding interaction (right) between ergosterol (green) and the mycosamine group (blue) of amphotericin B enables the drug to form the channels, which kill the yeast.

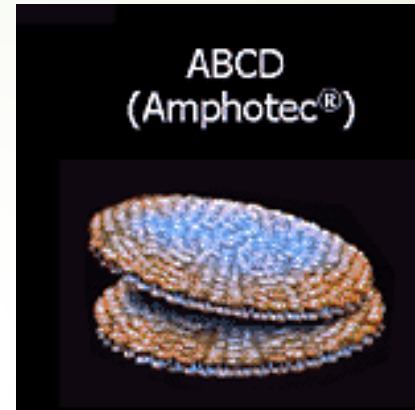


# AMB formulaciones lipídicas

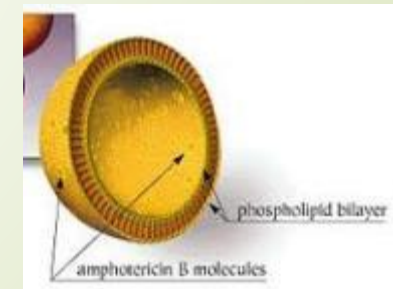
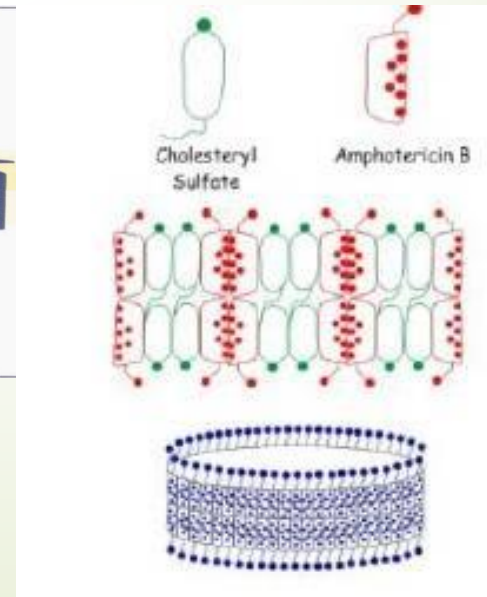
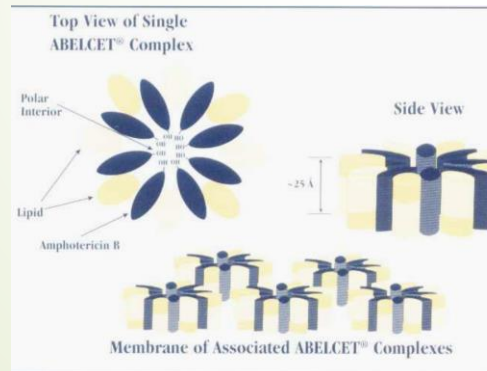
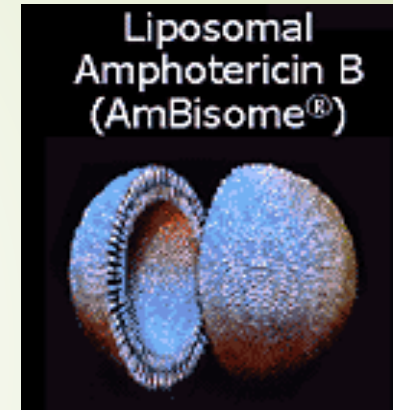
COMPLEJO  
LIPIDICO



DISPERSIÓN  
COLOIDAL



LIPOSOMAL



# Clasificación según su sitio de acción

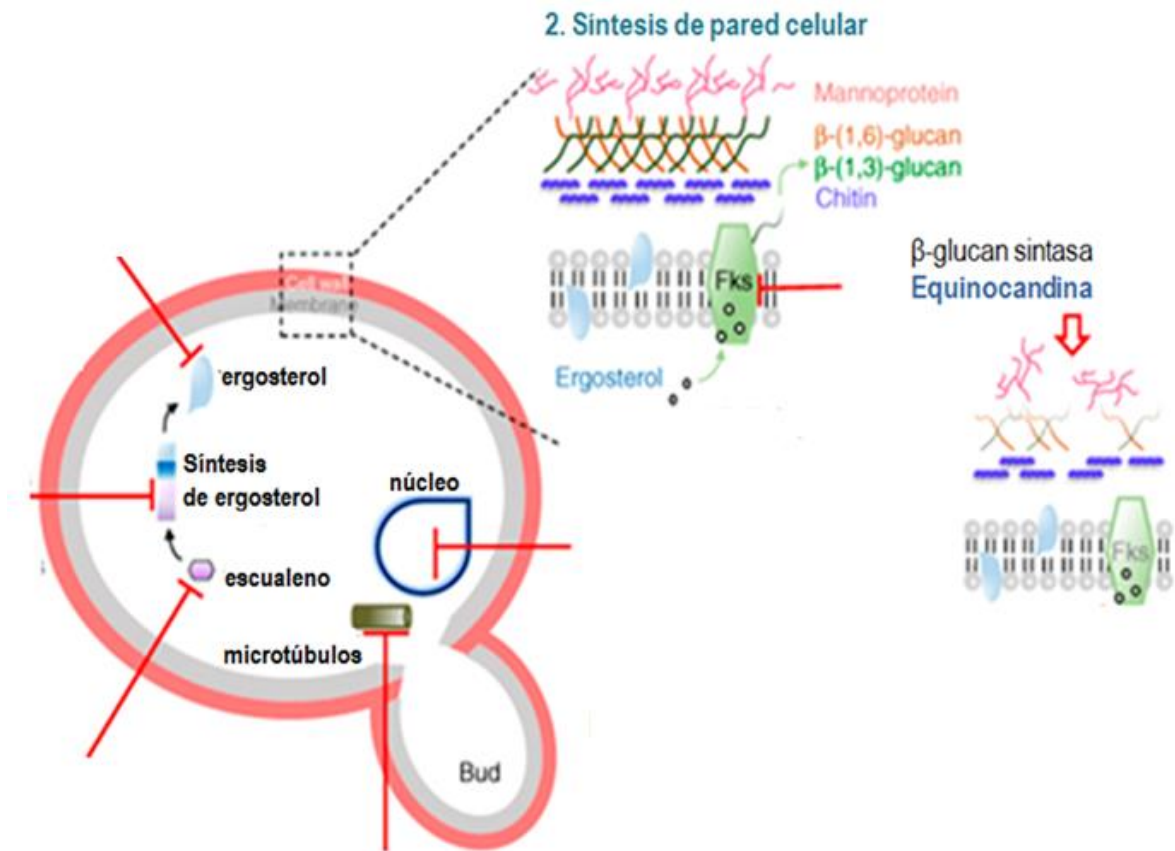
## Pared

Síntesis de glucanos

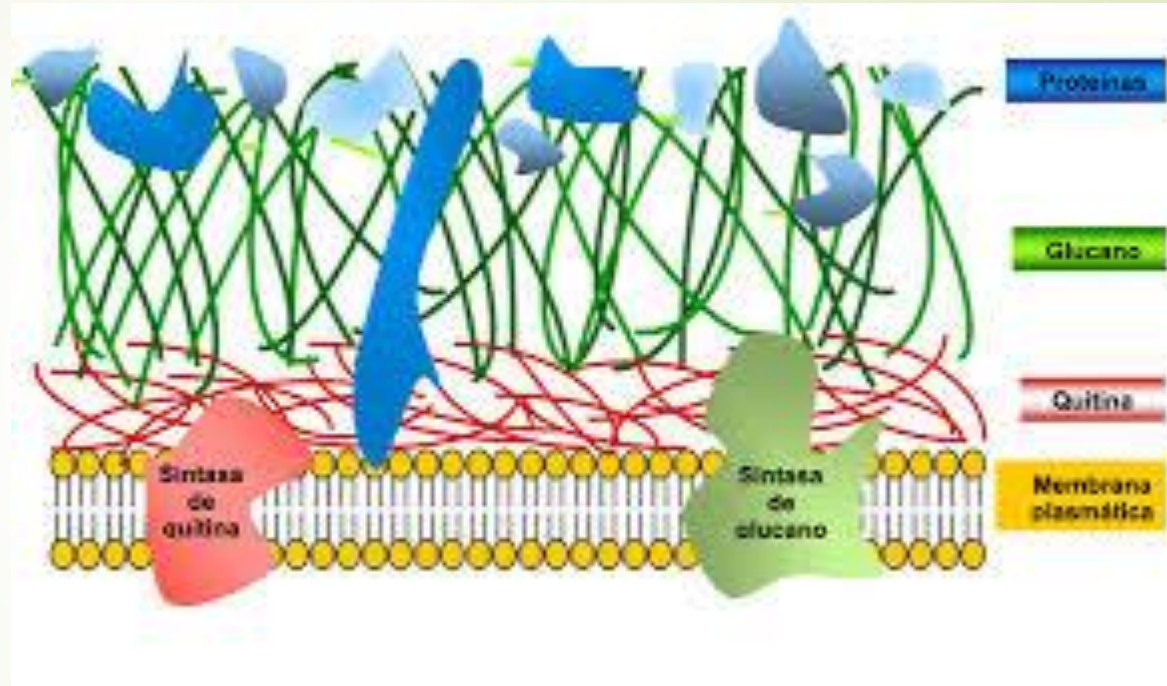
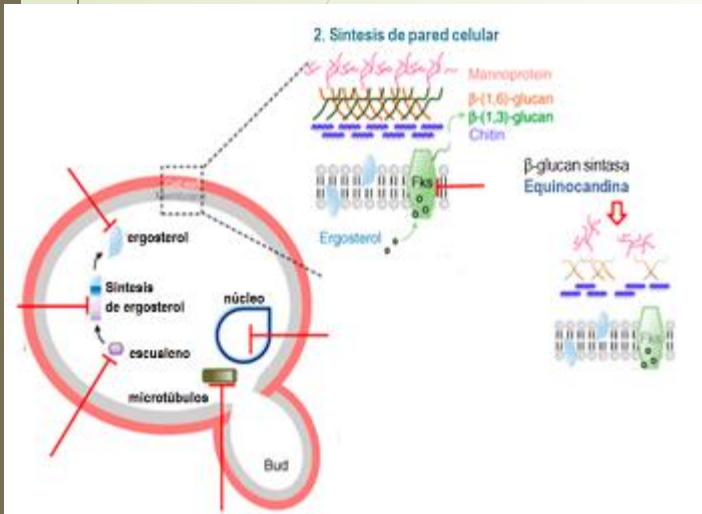
Lipopéptidos

Síntesis de quitina

Nucleósido-péptidos

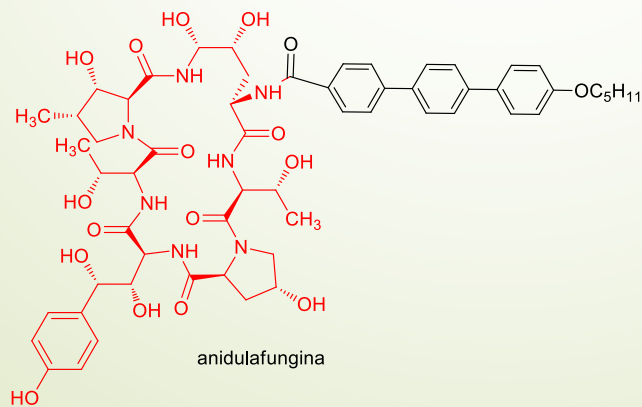
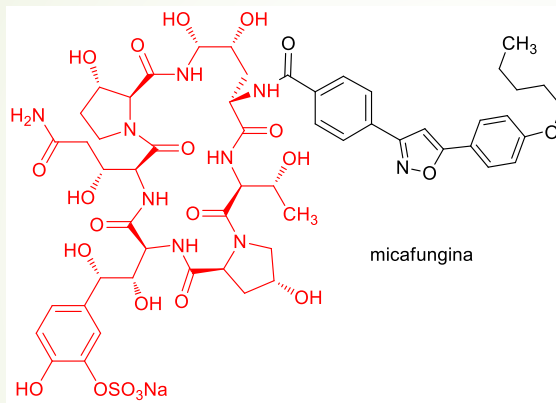
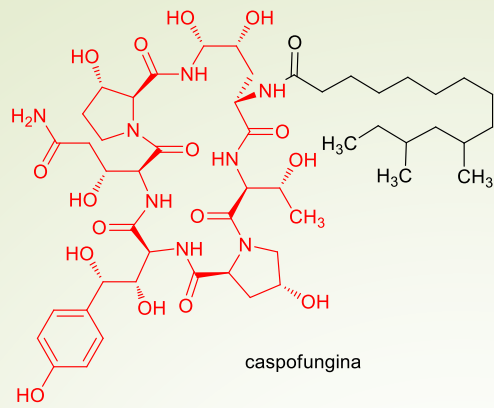


# Antifúngicos que actúan sobre la pared celular fúngica

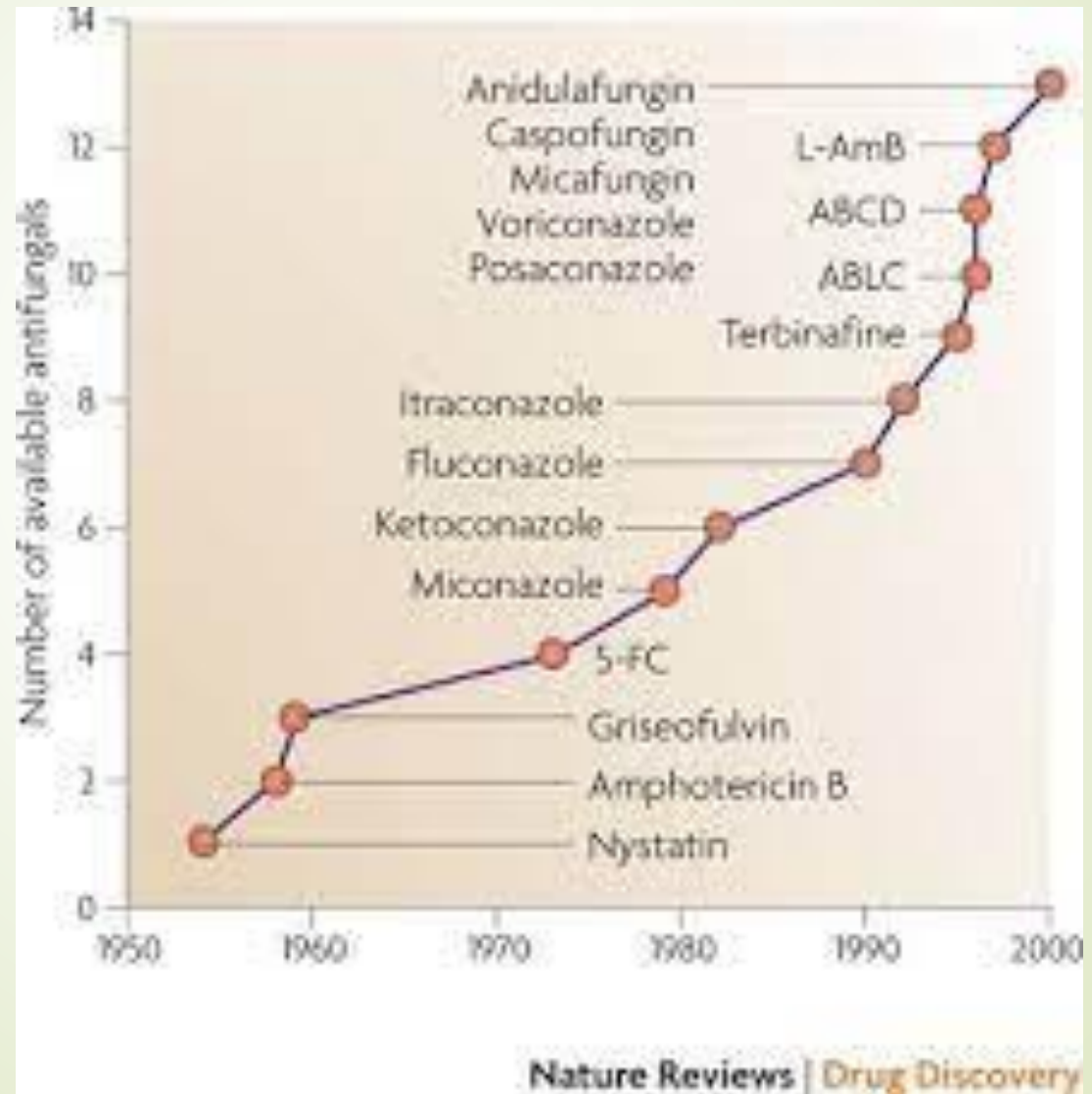


- **síntesis de la quitina**
- ❖ Nucleósido-péptidos
  - Polioxina B
  - Nikkomicina
- **Síntesis de glucanos**
- ❖ Lipopéptidos
  - Anidulafungina
  - Micafungina
  - Caspofungina





# Historia de los Antifúngicos





# Problemas de los antifúngicos

- Limitado espectro de acción
- Acción fungistática
- Baja eficacia clínica
- Recurrencia de las infecciones
- Efectos adversos e interacciones
- Toxicidad
- Altos costos
- Resistencia

Estado inmunológico  
Sitio de infección

Hospedero



Antifúngico

Farmacocinética  
Penetración  
Interacciones



Hongo

Resistencia  
Tamaño de la población  
Virulencia

# Tipos de resistencia

**Microbiológica**


Falla de la droga en  
inhibir el crecimiento  
*in vitro*

**Clínica**

Falla en la terapia

Susceptibilidad  $\neq$  tratamiento exitoso

Resistencia  $\approx$  tratamiento fallido



# Resistencia microbiológica

una cepa es resistente a un antifúngico cuando su Concentración Inhibitoria Mínima es más elevada que la habitual para esa especie



**intrínseca**



**adquirida**



primaria

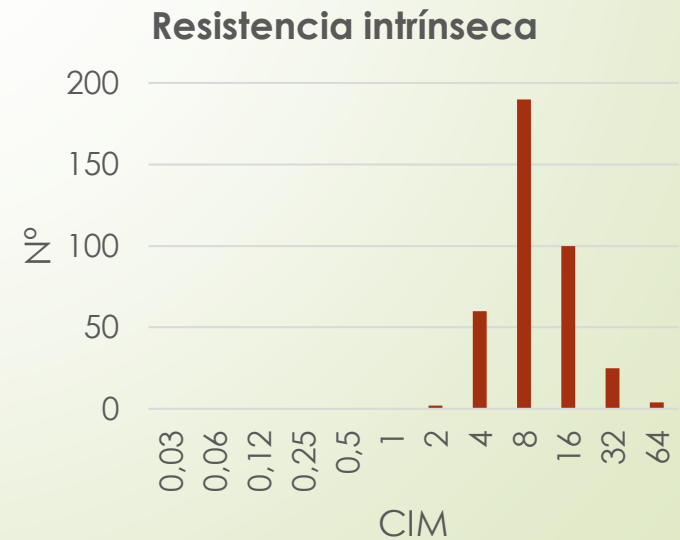
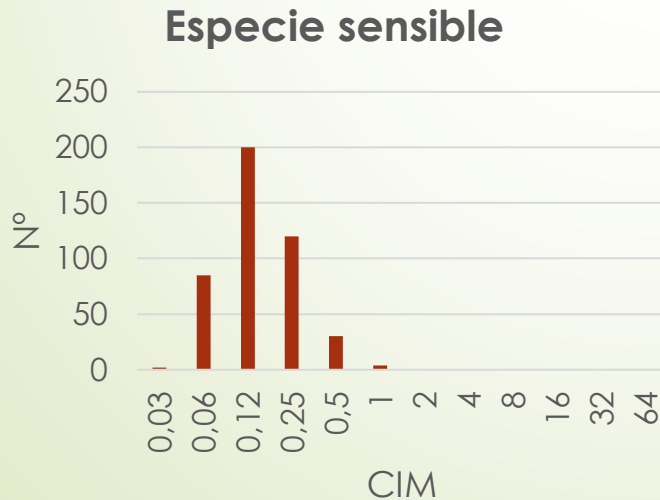


secundaria

# RESISTENCIA MICROBIOLÓGICA

**RESISTENCIA INTRÍNSECA:** cuando ningún miembro de una especie es sensible a un ATF . Se clasifica como insensible, ya que se trata de una especie y no de alguno de sus miembros.

**Ejemplo:** *Pichia kudriavzevii* (*Candida krusei*) y fluconazol

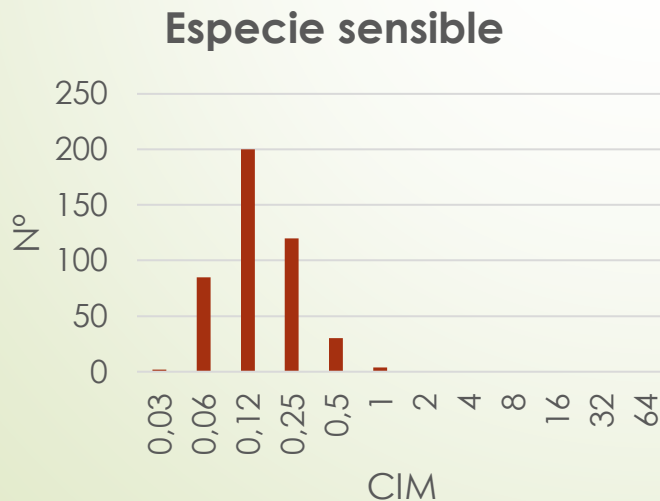


# RESISTENCIA MICROBIOLÓGICA

**RESISTENCIA ADQUIRIDA:** cuando una cepa perteneciente a una especie normalmente sensible al ATF, adquiere resistencia al mismo

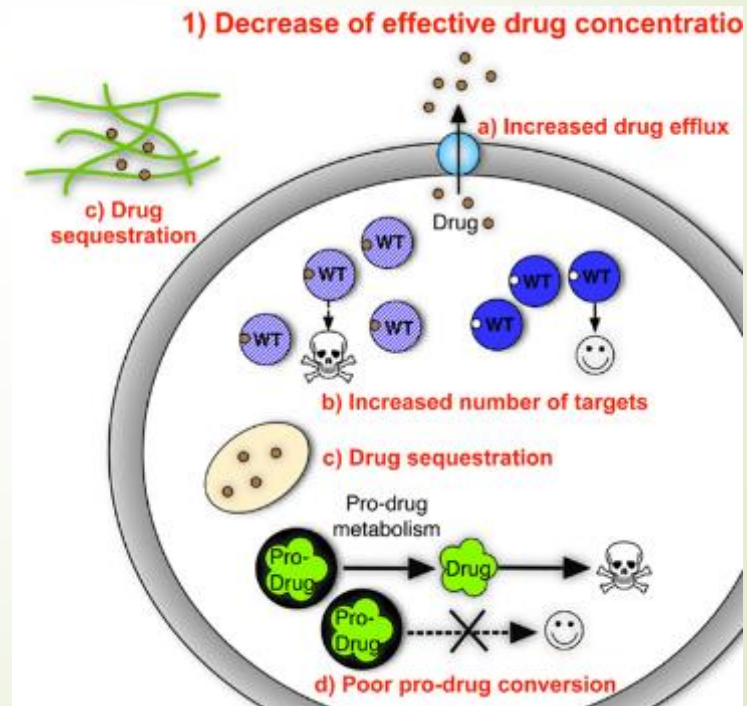
- **RESISTENCIA PRIMARIA:** sin haber estado en contacto con el compuesto
- **RESISTENCIA SECUNDARIA:** tras haber entrado en contacto con él

**Ejemplo:** *Candida albicans* y fluconazol



# MECANISMOS MOLECULARES DE LA RESISTENCIA

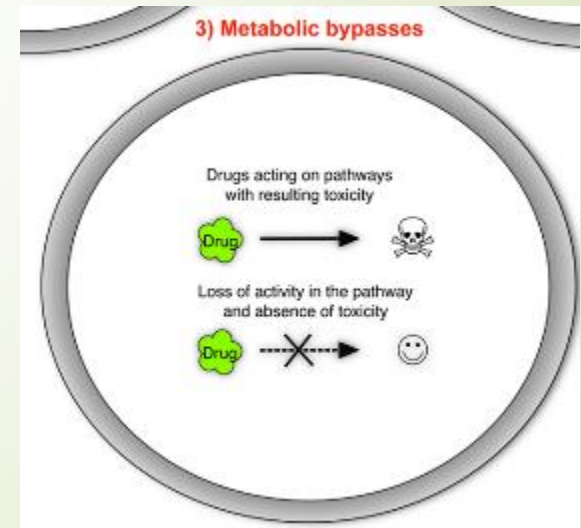
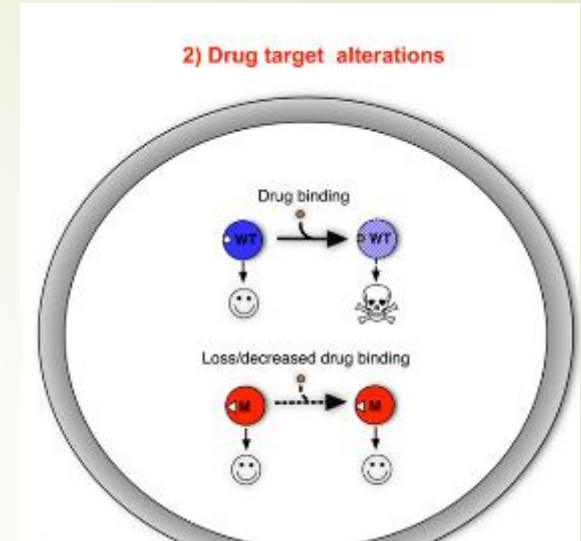
- **Disminución de la concentración citoplasmática efectiva**
  - a. aumento de las bombas de eflujo
  - b. sobreexpresión de enzima blanco
  - c. secuestro de la droga
  - d. pobre conversión de pro-droga



# MECANISMOS MOLECULARES DE LA RESISTENCIA

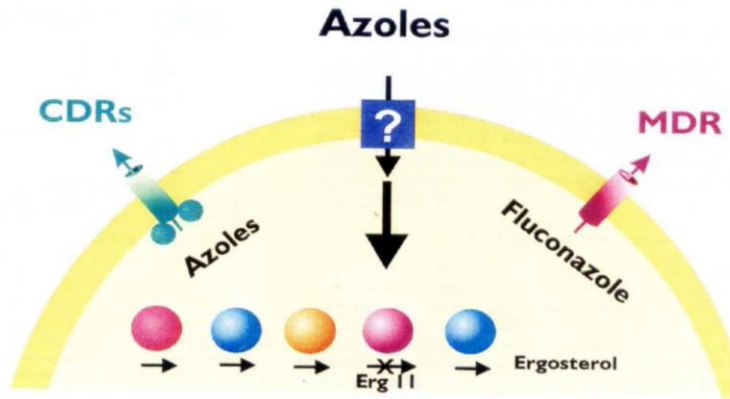
- Disminución de la afinidad de la enzima blanco por la droga

- Bypass metabólico

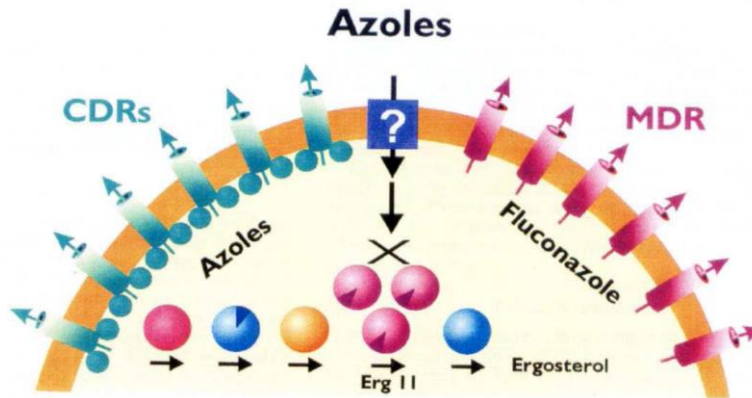


# *Mecanismo de acción de los azoles*

## *Célula sensible*



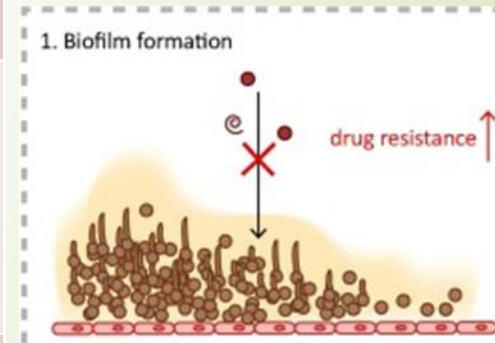
## *Azoles: Mecanismos de resistencia*



# RESISTENCIA CLÍNICA

- crecimiento o falta de inhibición de un microorganismo en el foco de infección, aunque en éste existan concentraciones terapéuticas del fármaco

<b>FACTORES DEL HOSPEDERO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ La respuesta inmune del hospedero</li><li>➤ La penetración de las drogas</li><li>➤ Foco de infección persistente o protegido</li><li>➤ Falta de correlación <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i></li></ul>
<b>FACTORES FÚNGICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Cepas, variedades o especies más virulentas</li><li>➤ El tamaño de la población</li><li>➤ La presión selectiva de poblaciones resistentes</li><li>➤ Presencia de biopelículas (biofilms)</li></ul>
<b>FACTORES DEL FÁRMACO</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Drogas fungistáticas</li><li>➤ Absorción, distribución, metabolismo</li><li>➤ Dosificación</li><li>➤ Interacciones</li></ul>





# Bibliografía

- Denisse Vásquez González. Antimicóticos en:  
Alexandro Bonifaz.- Micología Medica Básica Cuarta  
Edición Editorial: McGraw Hill. 2012
- 